FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

# THÈSE

N° 157

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**Claude LASRY-BRAMI**

Née le 20 Juillet 1942 à Tunis

*Présentée et soutenue publiquement le*

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOLERANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude LASRY-BRAMI

Née le 20 juillet 1942 à Tunis

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

-:-

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon mari

A ma mère

A mon fils

A qui je dédie ce travail

A ma famille

A mes beaux-parents

En témoignage de mon affection

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

En témoignage de respec-
tueuse reconnaissance

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

-:-

# I. INTRODUCTION

-:-

Les maladies métaboliques par anomalies enzymatiques, congénitales et héréditaires, sont devenues un chapitre important de la pathologie néonatale et infantile. Grâce aux travaux des biochimistes, en effet, il a été possible de les dissocier, de préciser pour chacune d'elles le trouble en cause et par voie de conséquence, de tenter de protéger l'organisme, en particulier foie et rein, contre les conséquences redoutables du vice métabolique décelé.

Nous nous trouvons donc devant une question dont il n'est pas nécessaire de souligner le double intérêt : dogmatique d'abord : les récentes acquisitions sur le plan enzymatique d'abord, sur le plan génétique ensuite, ont permis de mieux connaître la physiopathologie de ces maladies métaboliques congénitales.

pratique ensuite : en décelant très précocément, voire systématiquement, ces perturbations dès la naissance, on doit pouvoir améliorer un pronostic jusque là très sombre. La phénylcétonurie offre à cet égard un exemple aussi typique qu'encourageant.

Parmi ces différentes anomalies métaboliques celle qui concerne le fructose n'est vraiment bien étudiée que depuis une douzaine

d'années. Le caractère familial du trouble devrait en rendre le dépistage d'autant plus aisé. Et des observations montrent déjà qu'une régression des lésions, hépatiques par exemple (M. KAPLAN) a pu être obtenue grâce au régime et au traitement prolongés.

L'intolérance au fructose tient une place d'autant plus importante que le fructose, ou lévulose, occupe une grande place dans notre alimentation. A l'état libre, c'est le sucre de la plupart des fruits et de la moitié des éléments glucidiques du miel. Combiné, il constitue 50 pour 100 du sucre inverti qui résulte de l'hydrolyse du saccharose, de la partie hydrocarbonée de quelques légumes, de l'insuline des artichauts et des topinambours et de quelques autres glucides. Selon FROESCH le fructose représente entre le sixième et le tiers des glucides de la ration alimentaire. C'est dire qu'un enfant intolérant au fructose va présenter très rapidement des accidents à de multiples formes d'aliments. Parmi les anomalies métaboliques des sucres, l'intolérance au fructose, de connaissance récente, n'en va pas moins occuper une très importante place en pédiatrie.

Deux aspects différents doivent être envisagés dans l'intolérance au fructose : la forme dite fructosurie essentielle sans traduction clinique, dans laquelle le métabolisme du glucose et du galactose demeure normal, et l'intolérance héréditaire au fructose, beaucoup plus grave, puisqu'il s'agit de l'interruption du métabolisme du fructose à son deuxième stade par absence ou insuffisance de l'enzyme essentielle qu'est l'aldolase hépatique. Le fructose-1-phosphate n'est plus scindé en deux trioses phosphates, il s'accumule dans le sang, les liquides de l'organisme, les cellules, entraînant des manifestations graves d'hypoglycémie, des troubles di-

gestifs, rénaux, hépatiques, neurologiques, risquant d'entrainer une évolution fatale. Cette enzymopathie contraste donc en tous points avec celle qui ne consiste qu'en une insuffisance de fructokinase, réalisant la fructosurie essentielle, bénigne, voire infra-clinique.

o

Notre attention a donc été attirée, au seuil d'une carrière que nous voulons consacrée à l'obstétrique et à la pédiatrie, par ce nouveau syndrome dysmétabolique si enrichi par les connaissances récentes enzymatiques et génétiques, et sur le conseil de nos Maîtres, nous avons décidé de lui consacrer une étude d'ensemble. Après un rappel des principaux travaux qui ont abouti à donner à la question son aspect actuel, nous en verrons les formes anatomocliniques, en résumant quelques observations, en en tirant une synthèse.

Nous aborderons alors l'aspect physiopathologique de l'affection, nature biochimique et enzymatique de ce dysmétabolisme, étude génétique. Il nous restera alors sur le plan pratique à préciser les éléments du diagnostic et du traitement qui en dérive.

## II. HISTORIQUE

-:-

D'emblée, il nous faut distinguer entre : la fructosurie essentielle et l'intolérance héréditaire au fructose.

La première, la fructosurie essentielle, est connue depuis trois quarts de siècle ; elle est considérée comme une erreur du métabolisme depuis 25 ans seulement, et longtemps on a pensé que c'était la seule forme d'anomalie du fructose. Il s'agit d'une insuffisance congénitale de fructokinase nécessaire à la conversion du fructose en fructose-1-phosphate par phosphorylation, ce qui aboutit à une élévation de la concentration sanguine de fructose à des taux supérieurs à 25 mg pour 100 ml, tandis qu'augmente également son excrétion urinaire. Il existe bien une baisse réactionnelle de la glycémie, mais elle demeure légère, même après l'épreuve de charge, et aucun accident hypoglycémique n'apparaît. La substance réductrice présente dans les urines lors des examens de routine est proportionnelle et consécutive à l'ingestion de fructose ou de saccharose. Cette fructosurie essentielle n'a pratiquement pas de traduction clinique, et le métabolisme du glucose et du galactose demeure normal. Cette enzymopathie est rare, selon LASKER elle existerait dans un cas sur 130.000. Sur les 57 cas collationnés par LASKER, douze

concerneraient des enfants Israélites. Ce même trouble métabolique peut apparaître au cours de diverses affections entraînant un trouble de la fonction hépatique.

La seconde forme, l'intolérance héréditaire au fructose, dite également fructosémie, est dûe à un déficit enzymatique sur la voie métabolique du fructose, et ne se manifeste que si le sucre est présent dans l'alimentation : c'est dire que tout enfant fructosémique va présenter des manifestations cliniques qui peuvent évoluer sur un mode grave, voire mortel ; mais c'est dire aussi que le diagnostic porté, on dispose des moyens d'enrayer la progression des lésions secondaires au trouble métabolique, en supprimant le fructose de l'alimentation.

Ce sont les travaux de CHAMBERS et PRATT, en 1956, puis ceux de FROESCH, PRADER et collaborateurs, en 1957, qui ont permis de définir cette nouvelle anomalie métabolique des sucres, l'intolérance congénitale et héréditaire au fructose. D'emblée la question soulevait un gros intérêt, du fait de la diversité de ses aspects cliniques, et des problèmes physiopathologiques ainsi soulevés. CHAMBERS et PRATT utilisaient non pas le terme d'intolérance, mais d'idiosyncrasie au fructose. Très vite, les travaux anglo-saxons se répandirent, et dès 1961, M. LELONG, ALAGILLE et leurs collaborateurs apportaient un cas personnel d'intolérance congénitale au fructose. Les auteurs Lyonnais JEUNE, PLASON, COTTE et collaborateurs la même année 1961 décrivaient l'intolérance héréditaire au fructose tandis que les Britanniques DORMANDY et PORTER décrivaient des cas d'intolérances familiales au fructose et au galactose.

En 1962, M. LELONG, ALAGILLE et leurs colla-

borateurs poursuivaient leurs publications avec une description très complète de l'intolérance héréditaire au fructose, et avec un cas particulier se présentant comme une cirrhose hépatique et une tubulopathie ; les recherches enzymatiques firent conclure à l'absence congénitale de l'aldolase hépatique, et donc à une intolérance héréditaire au fructose. SACREZet collaborateurs en 1962 apportent un cas d'intolérance au fructose avec étude clinique et surtout enzymatique ; puis un second cas évoluant vers la mort.

L'année 1963 nous apporte des cas nouveaux, et des études d'ensemble : cas de GOROUBEN, GRUMBACH et KAPLAN, étude d'ensemble de R. CLEMENT . chez les anglo-saxons également la question est étudiée, par FROESCH, PRADER et collaborateurs qui insistent sur l'aspect génétique de l'affection, par LEVIN, OBERHOLZER et collaborateurs, qui citent trois cas personnels de fructosémie, déviation congénitale du métabolisme du fructose.

P. ROYER, DESBUQUOIS et LARDENNOIS en 1964 font paraître une importante étude de l'intolérance héréditaire au Fructose, question à laquelle A. PFIMLIN consacre sa thèse, soutenue à Strasbourg ; le point de départ était une observation recueillie à la Clinique de Pédiatrie et de Puériculture de Strasbourg, à laquelle PFIMLIN ajoutait 33 cas antérieurement publiés. Les conclusions de ce travail ont été qu'il s'agit d'une maladie héréditaire et familiale transmise par un gène récessif autosomique se manifestant chez les homozygotes. Le début des symptômes est précose, contemporain de l'introduction dans le régime d'aliments contenant du fructose à l'état libre ou combiné : lait sucré, jus de fruits, miel, fruits et légumes. On devra penser à ce diagnostic devant des troubles digestifs, un retard staturo-pondéral, une hépatosplénoméga-

lie avec ou sans ictère, une fructosurie intermittente, une hyper-amino-acidurie globale présente dans 25 % des cas : le traitement est fondé sur la suppression des aliments apportant du fructose tout en assurant un régime suffisant et équilibré.

MACLANN en 1966 apporte des cas de fructosémie chez les enfants nés de mères diabétiques. MORRIS, VEKI, LOH et EANS précisent sur le plan enzymatique, l'absence de l'aldolase hépatique, responsable de la maladie métabolique (1967). KAPLAN et STRAUSS citent le cas d'un nourrisson fructosémique atteint de cirrhose hépatique avec acanthocytose ; R. CLEMENT toujours en 1967, fait une nouvelle mise au point de l'intolérance au fructose, avec de nouveaux éléments enzymatiques et génétiques. CHAPTAL et JEAN apportent le cas d'un nourrisson chez lequel le trouble métabolisme du fructose se manifestait par une hypoglycémie récurrente.

Il nous faut encore citer, en 1967 puis en 1968, les observations lilloises de FOURNIER, PAULI, LEURIDAN et collaborateurs.

BEYREISS, WILLGERODT et THEILE, en 1968, publient le résultat de leurs recherches chez des sujets porteurs du caractere hétérozygote pour l'intolérance au fructose.

Le beau travail de SCHAPIRA, NORDMANN et DREYFUSS permet en 1968 de préciser la lésion biochimique responsable de l'intolérance au fructose. Ces auteurs ont en effet réussi la détection immulogique d'une aldolase modifiée.

Tout dernièrement enfin, en 1969, M. BROYER et R. BERGER exposent dans une étude d'ensemble les particularités anatomocliniques de l'intolérance héréditaire au fructose, mais

aussi les plus récentes acquisitions dans le domaine biochimique du trouble enzymatique, et les données génétiques permettant de comprendre le mode de transmission de la tare métabolique.

## III. FORMES ANATOMOCLINIQUES

-:-

Dans un premier temps, nous résumerons quelques observations d'intolérance héréditaire au fructose, puis, dans un second temps nous tenterons une synthèse des manifestations cliniques telles qu'elles se présentent.

o

a) Observations.

Cas de LELONG, ALAGILLE, LE TAN VINH, COLIN et GENTIL (1961).
Il s'agit d'un nourrisson né de parents normaux, non consanguins, et chez qui apparaissent dès la naissance des troubles dyspeptiques. Le développement staturo-pondéral est très ralenti jusqu'à l'âge de quatre mois et demi. On relève en outre des poussées thermiques inexpliquées, de multiples accidents de choc, tandis que se développe progressivement une cirrhose annulaire non inflammatoire et finalement des signes rénaux tubulaires. Les épreuves de surcharge en fructose par voie buccale et par voie intra-veineuse mettent en évidence une intolérance congénitale au fructose. Une étude enzymologique d'un fragment de biopsie hépatique a démontré un déficit en aldolase hépatique ; par ailleurs on constate lors de l'étude de l'activité aldolasique du sérum

un même déficit enzymatique. Après plusieurs semaines d'évolution de nouveaux examens ont été pratiqués : la seule mesure ayant été la suppression du fructose dans l'alimentation toutes les anomalies avaient disparu.

Cas de M. LELONG, ALAGILLE, GENTIL, COLIN et BOUQUIER (1962).
Une petite fille, née de parents normaux non consanguins, est nourrie avec un lait sec demi-écrémé sucré au saccharose. Dès la naissance, on constate des troubles, sous forme d'une absence de développement pondéro-statural, de vomissements modérés, de fièvre, puis à deux mois on constate une protéinurie et à trois mois une hépatomégalie. On ne trouve aucune origine malformative ou infectieuse susceptible d'expliquer les troubles.

Hospitalisée à quatre mois et demi, l'enfant mesure 52 cm 5 et pèse 3.700 grammes. L'hépatomégalie dure, les tests biologiques, la biopsie, prouvent l'existence d'une cirrhose. Des troubles rénaux se manifestent par une protéinurie, une hyperleucocyturie, une cylindrurie, une hyperamino-acidurie, avec acidose hyperchlorémique. Le diagnostic a été confirmé par les tests suivants :

- l'ingestion de fructose déclenche une grande hypoglycémie avec hyperfructosémie et fructosurie ;
- l'étude enzymologique objective une baisse de l'activité de l'aldolase sur le tissu hépatique biopsié, et sur le sérum la phospho-l-fructaldolase est elle aussi sensiblement abaissée.

Le régime sans fructose permet à la croissance de reprendre normalement, avec arrêt du processus cirrhogène et de la tubulopathie. A l'âge de onze mois, l'enfant pèse 7 Kg 500 et

mesure 70 centimètres. Chez les parents, l'épreuve au fructose donne des résultats normaux.

Cas de SACREZ, JUIF, METAIS et SOFATZIS (1962).
Ces auteurs ont suivi depuis la naissance, jusqu'au décès sur venu à l'âge de six mois, une petite fille atteinte d'intolérance au fructose. Celle-ci s'est manifestée par une stagnation pondérale (à partir de la cinquième semaine), par une cirrhose hépatique confirmée dès le quatrième mois. Le régime restrictif en fructose, institué il est vrai un peu tardivement, n'a eu aucune action. Le bilan humoral et l'étude enzymatique ont confirmé l'activité réduite de l'aldolase hépatique.

Cas de LEVIN, OBERHOLZER et SNODGRASS (1963)
Ces auteurs ont recueilli trois cas, deux concernant deux frères, le troisième un enfant non apparenté aux deux premiers. Le plus jeune des frères a été hospitalisé à l'âge de sept semaines pour anorexie, hypotrophie et somnolence. Les examens permettent de constater la présence de fructose dans les urines tant que le régime contenait du sucre. On put ainsi porter le diagnostic. L'examen de la famille amena la découverte d'un frère atteint de la même affection. Les épreuves ont permis d'établir des altérations fonctionnelles du foie, du rein, de l'encéphale.

Cas de ROYER, DESBUQUOIS et LARDENNOIS (1964).
Ces auteurs rapportent quatre observations personnelles de ce qu'ils rattachent aux cirrhoses métaboliques. Maladie héréditaire à transmission probablement récessive autosomique, par défaut de fructose-1-phosphoaldolase. La symptomatologie chez des nourrissons a comporté une hypotrophie staturopondérale chronique, des troubles digestifs dominés par les vomissements des anomalies urinaires à

type de protéinurie modérée et d'aminocidurie généralisée, une hépatomégalie, avec rarement ictère. Les lésions histologiques du foie ont chaque fois revêtu le type cirrhose chronique; une fructosémie élevée avec hypoglycémie a orienté le diagnostic. L'épreuve de charge en fructose, à pratiquer avec la plus grande prudence, le test au glucagon et la surcharge en dihydroxy-acétone ont complété les explorations dynamiques. Le régime d'épreuve sans fructose confirme le diagnostic en apportant une rapide amélioration des troubles cliniques. Mais un tel régime a été difficile à appliquer chez les nourrissons, d'autant plus qu'il existe des sources insoupçonnées de fructose, par exemple le sorbital. Le traitement a permis la reprise de la croissance staturo-pondérale et la régression des lésions hépatiques.

Cas de CHAPTAL, JEAN, BONNET, MOREL, RIEU, CASTEL et DAIGREMONT (1967) : ils concernent deux observations familiales d'intolérance au fructose, apparue chez deux enfants nés de parents non consanguins et indemnes de toute manifestation pathologique. Le tableau clinique a été le suivant :
à la suite d'un ictère d'apparence banale, les deux petites filles, âgées alors respectivement de quatre et de deux ans, font parfois simultanément, cinq à six crises de vomissements graves compliquées de coma et de convulsions. Les examens biologiques pratiqués au moment des crises ont révélé l'existence d'une hypoglycémie importante avec cétose et acidose plasmatique. Les épreuves de tolérance au fructose, pratiquées par voie veineuse et par voie buccale, ont donné les résultats suivants :

- par voie veineuse : le fructose a été administré à la dose de 3, 6 et 12 grammes par mètre carré de la surface corporelle, en solution à 20 pour 100. Dans tous les cas, l'injection de fructose a déterminé une chute de la glycémie. Mais deux faits sont à retenir :

d'une part, le relèvement de la glycémie qui a été spontané, d'autre part l'efficacité du glucagon injecté par voie veineuse à la dose d'un milligramme ;

- par voie buccale ; le fructose a été administré à raison de 1,50 g/kg et 0,50 g/kg de poids du corps. L'hypoclycémie et le malaise clinique ont été constants, encore que leur intensité ait été fonction de la dose administrée. Le galactose a été normalement transformé en glucose ; le glucagon par contre a toujours été inefficace. Au cours de chacune de ces charges par voie buccale, il a été possible d'observer une importante acidocétose, une élévation de l'acide lactique et des acides gras libres plasmatiques, enfin une chute de la phosphorémie. Le reste des explorations biologiques a montré que le rein était indemne, et que la charge en fructose ne perturbait pas son fonctionnement. Le foie a été trouvé fonctionnellement normal ; toutefois il existait à son niveau une stéatose isolée sans fibrose. Enfin, le dosage des enzymes hépatiques a montré un effondrement de l'activité de l'aldolase dans ses deux fractions.

Cas de FOURNIER, PAULT, LEURIDAN, COUSIN et BARRY (1967-1968). Ces auteurs rapportent l'observation d'une petite fille de cinq mois et demi hospitalisée pour vomissements apparus dans la période néonatale, l'enfant étant en allaitement mixte. L'hypotrophie est majeure ; pour un poids de naissance de 3 kg 430 le poids à cinq mois et demi n'est que de 4 kg 450. On constate une hépatomégalie importante et surtout une méliturie réduisant la liqueur de Fehling mais ne faisant pas virer le réactif à la glucose oxydase : on s'oriente donc vers le diagnostic soit d'une galactosémie, soit d'une intolérance au fructose. Dans un premier temps, et avant l'identification du fructose par chromatographie, on met l'enfant

à un régime sans galactose : l'absence d'amélioration clinique durable et biologique fait abandonner cette tentative au profit d'une alimentation par lait homogéinisé non sucré, ultérieurement additionné de glucose pur. L'effet est alors spectaculaire, la méliturie disparait en 48 heures, la protéinurie en une semaine. Les vomissements ont immédiatement cessé, et la courbe pondérale s'est redressée.

Ultérieurement, le diagnostic sera confirmé par une épreuve de charge au fructose à la dose minime de 0,50 g par kg de poids du corps et par voie buccale. L'épreuve doit cependant être interrompue, du fait de l'apparition d'un malaise hypoglycémique. On pratique un dosage des aldolases, une étude enzymatique du foie à partir d'un prélèvement ponction biopsie. Un examen histologique a été pratiqué avant la mise au régime puis après son application.

A l'âge de deux ans, cet enfant avait comblé son retard staturo-pondéral et son développement psychomoteur était bon.

o

b) Synthèse.

Nous avons signalé plus haut qu'il existe deux formes d'intolérance au fructose, l'une qui correspond à la fructosurie essentielle, l'autre à l'intolérance héréditaire au fructose, qui seule nous intéresse ici. Dans la première, le manque congénital de fructokinase nécessaire à la conversion du fructose en fructose-1 phosphate par phosphopyrlation aboutit à une hyperfructosémie et à une hyperfructosurie, mais sans baisse glycémique importante. La forme est bénigne, essentielle, sans traduction clinique. C'est un trouble biologique qui doit souvent passer inaperçu.

On a même considéré naguère les fructosuries comme physiologiques.

L'autre forme, l'intolérance héréditaire au fructose, est beaucoup plus grave. L'interruption du métabolisme se fait au deuxième stade. Par absence ou par insuffisance d'aldolase hépatique, le fructose-1-phosphate n'est plus scindé en deux trioses phosphates, mais s'accumule dans le sang, les humeurs, les cellules, entraînant des troubles digestifs, hépatiques, rénaux, neurologiques, parfois même la mort.

L'aspect clinique dépend de l'âge de l'enfant. Mais dans la plupart des cas, le début des accidents est précoce. La grossesse et l'accouchement n'ont rien présenté de pathologique, toutefois l'intolérance au fructose a été observée chez des prématurés, mais, aussi souvent, chez des enfants nés à terme, avec un poids de naissance normal, voire supérieur à la moyenne.

On peut affirmer que le début est précoce, même lorsque l'affection n'est reconnue que chez l'enfant, l'adolescent ou même l'adulte. On retrouve alors, constamment, des antécédents de vomissements, des nausées, des accidents au cours de la première enfance, en général à l'occasion du sevrage, moment auquel souvent se produit l'accident majeur qui motivera une série d'examens et d'explorations. Si le sevrage est précoce dès le passage à l'alimentation lactée artificielle et sucrée apparaissent anorexie, avec des vomissements, somnolence, hypotonie, et surtout un arrêt du développement statural et pondéral. Si l'allaitement naturel se poursuit, c'est vers l'âge de six mois, lorsque l'alimentation se complète d'aliments plus solides, qu'apparaissent les accidents, sous la forme de rejet des aliments contenant du fructose ou du sucre. Il s'agit donc de vomissements post-prandiaux

après ingestion de fructose ou de saccharose. Dans les formes plus tardives, on trouvera un dégoût pour les aliments sucrés dans les antécédents.

Selon R. CLEMENT, les malaises qui accompagnent l'absorption de fructose ou de saccharose peuvent être considérés comme providentiels, car ils entrainent chez les enfants une aversion marquée pour toutes les sucreries, qui les protègera contre les accidents. D'ailleurs chez ces petits malades l'appétit est presque toujours mauvais, et l'anorexie peut être parfois totale. La diarrhée par contre est exceptionnelle.

Parfois, ce sont les manifestations d'hypoglycémie qui occupent le devant de la scène. Mais elles sont inconstantes et leur absence ne doit pas faire écarter le diagnostic d'intolérance au fructose. Ces accidents d'hypoglycémie consistent en crises de sueurs profuses, survenant après la prise d'aliments contenant du fructose : sueurs localisées au visage, ou généralisées, s'accompagnant de pâleur, de cyanose des extrémités, d'anxiété ; chez le grand enfant, on apprend qu'il s'agit d'une impression mal définie de malaise, d'une sensation de grande lassitude, d'une somnolence post-prandiale précédée ou suivie de quelques tremblements.

Parfois les manifestations hypoglycémiques peuvent revêtir une allure beaucoup plus inquiétante, avec obnubilation, parole embarrassée, pâteuse, accès convulsifs, et même coma. Lorsque les accès hypoglycémiques se répètent, on risque de penser à une affection neurologique, à des crises épileptiformes avec altération de l'électro-encéphalogramme. On peut observer un léger retard mental, une ataxie.

Chez le nourrisson, l'absence de prise de

poids, le retard de développement statural, sont des signes importants et fréquents. Nous avons vu que dans certains cas, l'enfant avait à peine retrouvé son poids de naissance en quelques mois. L'épreuve de la suppression du fructose et du saccharose dans le régime est généralement décisive ; elle est suivie de la reprise de la croissance staturale et pondérale.

Il existe chez le nourrisson des formes graves, marquées par l'apparition d'une cirrhose du foie, de troubles rénaux, avec évolution vers la cachexie. L'hépatomégalie est relativement précoce, son importance est variable. On peut lui trouver associée une splénomégalie. Dans quelques cas, on a signalé une ascite, un ictère ; il est intéressant de noter que l'hépatomégalie peut varier parallèlement à l'apport du régime alimentaire en fructose, et régresser lentement lorsque le régime est institué.

L'attention est parfois attirée en premier par des épisodes de fièvre, dont aucune cause ne peut être trouvée.

Le syndrome biologique sera envisagé plus loin, car il domine le diagnostic.

En somme, on se trouve devant un trouble métabolique congénital dont l'expression clinique est précoce, alors même que l'affection ne sera reconnue qu'à l'âge adulte. Dans les antécédents, qu'il s'agisse d'un nourrisson, d'un enfant ou d'un adulte, on trouve des vomissements, des nausées, des accidents ayant marqué la première enfance, le plus souvent à l'occasion du sevrage : cette étape est en effet marquée par une augmentation notable de la quantité de fructose du régime alimentaire ; mais les accidents peuvent être plus précoces encore, apparaissant dès la naissan-

ce, ou au bout de quelques jours dans un cas de M. LELONG, à l'âge de 21 jours chez le nourrisson de SACREZ, à l'âge d'un mois, et même encore au cours de l'allaitement maternel, comme l'ont signalé M. LELONG et M. JEUNE. Comment alors expliquer ce début précoce ? Sans doute par l'adjonction à l'allaitement, d'eau sucrée, de jus de fruit sucré dès les premières semaines. Toutefois il semble que les manifestations pathologiques peuvent commencer à se produire avant même qu'il y ait introduction de sucre dans le lait. SACREZ constate qu'un lait en poudre partiellement écrémé, dit dextro-dextrine-maltosé, contient du fructose dans la proportion de 1 pour 1.000 ; le lait de femme lui-même en renferme entre 0,5 g et 1 g 5 pour 1.000, selon l'alimentation de la nourrice. Il apparaît donc comme extrêmement difficile de réaliser un régime alimentaire totalement dépourvu de fructose. Et plutôt que l'apport de ce sucre, il semble plus probable que les formes immédiatement graves se distinguent des formes d'apparition tardive par l'intensité du trouble enzymatique responsable.

Le tableau est surtout dominé par les vomissements, un des signes les plus constants et les plus importants, déclenchés par l'ingestion de fructose, donc surtout post-prandiaux, sans rapport avec l'hypoglycémie provoquée, puisque l'introduction de fructose par voie buccale donne des accidents plus graves que l'introduction par voie veineuse. Pour expliquer cette différence symptomatique selon la voie d'introduction, on s'est demandé si dans le déclenchement des troubles n'intervenait pas un vice du métabolisme au niveau de l'intestin, puisque les enzymes assurant la transformation du fructose existent également dans la muqueuse jéjunale.

Vomissements et malaises à l'absorption du

fructose ont au moins pour avantage de créer une aversion pour ce sucre qui se comporte, chez les enfants fructosémiques, comme un véritable poison et dont les petits malades se détournent d'instinct. Dans les cas diagnostiqués chez le grand enfant ou chez l'adulte, on ne manque pas de retrouver l'aversion et l'intolérance pour tout ce qui est sucré. En se répétant, certains vomissements deviennent sanglants ; mais la diarrhée habituelle dans l'intolérance au galactose et au saccharose, n'est pas présente dans l'intolérance au fructose.

Autre signe important qui doit orienter le diagnostic, l'absence d'accroissement pondéral et de développement statural. Le poids de naissance est très lentement retrouvé et le retard demeure aussi longtemps que le régime alimentaire continue à apporter du fructose ; par contre la courbe staturo-pondérale se redresse rapidement à sa suppression. L'évolution vers la cirrhose hépatique, la tubulopathie, a pu aboutir à la mort dans le cas de SACREZ, à l'âge de sept mois, mais la suppression du fructose avait été relativement tardive.

Troisième élément important du syndrome, les crises d'hypoglycémie, manifestation fondamentale de l'erreur métabolique en cause. Tous les degrés peuvent être observés, depuis des sueurs profuses, des tremblements, étourdissements, vertiges, jusqu'au collapsus, à la perte de conscience, aux convulsions, lors de l'ingestion de fructose, ou d'un sucre donnant par dédoublement du lévulose. Les manifestations neurologiques peuvent longtemps masquer le diagnostic étiologique, et nous rappellerons l'observation de T.L. DORMANDY et R.J. PORTER concernant un homme de 38 ans, présentant depuis la petite enfance des crises con-

sidérées comme épileptiques. A l'âge adulte seulement, cette hypoglycémie a pu enfin être expliquée par une intolérance au fructose. La responsabilité de ce sucre est véritablement expérimentalement démontrée chez les enfants placés sous régime restrictif et qui font une erreur diététique. Les malaises apparaissent rapidement et persistent pendant 24 heures environ.

Nous reviendrons sur le comportement de la glycémie et de la fructosémie lors des épreuves de charge, qui sont décisives pour le diagnostic. Indiquons ici le syndrome biologique et l'état hépatique :

la fructosurie est habituelle après ingestion du sucre non toléré ; mais elle reste souvent discrete, passant inaperçue parce qu'elle échappe à certaines épreuves qui ne sont positives qu'en présence de glucose, de réactifs à la glucose-oxydase. C'est alors seulement la chromatographie qui révèle la présence dans les urines d'autres sucres, tels le saccharose, le lactose trouvés par SACREZ, le galactose trouvé par DORMANDY.

Dans l'intolérance héréditaire au fructose, on trouve de façon pratiquement constante une albuminurie et une amino-acidurie ; elles surviennent très rapidement après l'ingestion de fructose, et disparaissent également rapidement après sa suppression du régime, comme c'est le cas dans l'intolérance familiale au galactose. Ce syndrome humoral doit être attribué aux troubles métaboliques se produisant au niveau des tubules proximaux, du fait d'une accumulation excessive de fructose-1-phosphate. M. LELONG d'une part, M. JEUNE d'autre part, ont constaté chez leurs petits malades une pyurie aseptique et une hyperleucocyturie.

Un nourrisson observé par M. LELONG présen-

tait une cylindrurie granuleuse avec acidose hyperchlorémique : le chlore atteignant 119 mEq/litre, la réserve alcaline 10 mEq avec hypercalciurie à 20-28,8 mg par 24 heures. Ici encore le régime sans fructose fait disparaître ces anomalies biologiques. Le nourrisson suivi par SACREZ et qui devait succomber à l'âge de sept mois présentait lors de la vérification anatomique des altérations tubulaires discrètes et parcellaires. C'est ainsi que les cellules épithéliales de certains groupes de tubes contournés offraient des lésions modérées de dégénérescence granulo-vacuolaire, et quelques cylindres hyalins dans des tubes contournés, alors que les glomérules étaient indemnes.

Cliniquement, l'hépatomégalie prend une grande importance dans les formes graves chez le nourrisson ; le foie peut déborder le rebord costal de quatre à huit centimètres ; les épreuves fonctionnelles du foie sont pathologiques, la bilirubinémie s'élève, tandis que dans le sang on constate une baisse des protides totaux et un déséquilibre protidique. A l'extrême l'hépatomégalie avec splénomégalie correspond à une cirrhose du foie, à point de départ portal, avec stéatose (un cas de M. LELONG) ; sur la ponction biopsie, on trouve un aspect de cirrhose avec présence de travées fibreuses périlobulaires et d'altérations cellulaires de type granuleux et granulo-graisseux (nourrisson de l'observation de M. JEUNE). Chez le petit malade de SACREZ, il s'agissait d'une cirrhose annulaire avec importante atrophie du parenchyme, sans réaction hyperplasique, sans stéatose, sans surcharge glycogénique. Dans son second cas, LELONG décrit une stéatose hépatique diffuse, massive, sans cirrhose, sans perturbations des épreuves fonctionnelles.

Ainsi, dans les formes graves du nourrisson,

on constate d'importantes lésions hépatiques, alors que l'intolérance héréditaire au fructose observée à l'âge adulte ne comporte pas de manifestations hépatiques : tel le cas rapporté par FROESCH ; on peut penser que les formes évoluant méconnues jusqu'à l'âge adulte étaient minimes, et n'entraînaient pas de lésions pathologiques décelables ; dans le cas contraire, le diagnostic s'impose très précocement.

On s'est demandé si, prenant place parmi les dysmétabolies congénitales et les aminoaciduries, l'intolérance héréditaire au fructose ne pouvait pas elle aussi entraîner des troubles du développement intellectuel, par lésions métaboliques au niveau du système nerveux central. Dans deux cas seulement, de FROESCH et de DORMANDY, l'intelligence des petits malades a semblé normale, alors même que l'affection métabolique s'est prolongée pendant plusieurs années et que les accidents hypoglycémiques prenaient la forme, grave, de crises comitiales et de pertes de connaissance. Tout se passe comme si l'accumulation dans l'organisme de fructose-1-phosphate entrainait moins de dégats au niveau du cerveau que ne le fait l'accumulation de galactose-1-phosphate. Par analogie avec les autres vices métaboliques héréditaires, l'intolérance au fructose se distingue, au contraire, par l'absence de retentissement oculaire, par l'absence en particulier de cataracte.

Enfin tous les observateurs ont été frappés par l'excellent état dentaire de leurs malades, nourrissons ou adultes. Le régime restrictif en fructose paraît tres nettement protéger de la carie dentaire ; on peut trouver là un nouvel argument en faveur du rôle étiopathogénique des sucreries dans la survenue des caries dentaires. Un régime supprimant les

sucres mono et disaccharides, à l'exception du lactogène, paraît assurer une protection réelle ; ou inversement, les mono et disaccharides paraissent posséder un réel et dangereux pouvoir cariogène.

## IV. PHYSIOPATHOLOGIE

-:-

Si nous accordons l'essentiel de notre intérêt à l'intolérance héréditaire au fructose, puisque s'ajoute une notion génétique importante dans l'étude de la question, il nous faut cependant revenir sur la forme bénigne dite fructosurie essentielle, car elle nous éclaire sur certains aspects de la physiopathologie de cette dysmétabolie.

a) Biochimie, étude enzymatique.

Dans la fructosurie essentielle, la phosphorylation du fructose ne se fait pas normalement, du fait du manque de fructokinase. Le fructose non métabolisé s'accumule tel quel dans le sang, et il est éliminé par voie urinaire, sans provoquer de trop fâcheuses répercussions. Cette aberration métabolique congénitale n'a somme toute qu'un inconvénient, celui de perdre pour les besoins de l'organisme les calories ingérées sous la forme de fructose. On se trouve donc devant ce que l'on a appelé méliturie essentielle.

Dans l'intolérance héréditaire au fructose, le mécanisme physiopathologique est tout autre, puisqu'il s'agit d'un déficit enzymatique au niveau du foie, ce que HERRS, SCHAPIRA, FROESCH, ont pu établir in vitro au niveau de

fragments de tissu hépatique, obtenus par ponction biopsie. L'activité de l'aldolase exprimée en micromoles d'ester scindé par minute et par gramme de foie, se montre très diminuée pour le fructose-1-phosphate : 2 à 6 pour 100 de la normale seulement, alors que la diminution porte beaucoup moins sur le fructose-1-6-diphosphate : 20 à 87 pour 100 de la normale. Ces résultats viennent à l'appui de la théorie dualiste de F. LEUTHARDT pour qui existeraient deux aldolases spécifiques :
- l'une pour le fructose-1-phosphate
- l'autre pour le fructose-diphosphate.

La chromatographie a permis à KALETTA-GEMUNDER et collaborateurs de diviser l'activité de l'aldolase dans le foie normal en deux zones distinctes :
les propriétés de l'un des enzymes sont très voisines de celles de l'aldolase musculaire, il s'agit en effet surtout d'un enzyme agissant, principalement sur le fructose-1-6 diphosphate et à peine seulement sur le fructose-1-phosphate ;
l'autre enzyme au contraire scinde le fructose -1-phosphate plus vite que le diphosphate lorsqu'ils sont à saturation. Mais son affinité pour le fructose-diphosphate est encore dix fois plus élevé que le premier. C'est ainsi que dans deux cas, FROESCH trouve une très forte diminution à 7 et à 12 pour 100 de la normale, de l'activité enzymatique pour le fructose-1-phosphate, alors que la scission du fructose diphosphate obtenue avec l'extrait hépatique, était de 55 et de 87 pour 100 : ces chiffres sont bien en faveur de la théorie dualiste enzymatique ; l'aldolase, à action spécifique sur le fructose-1-phosphate, agit également de façon appréciable sur le diphosphate.

D'autres auteurs, HERS, et collaborateurs en particulier ne sont pas arrivés à séparer deux

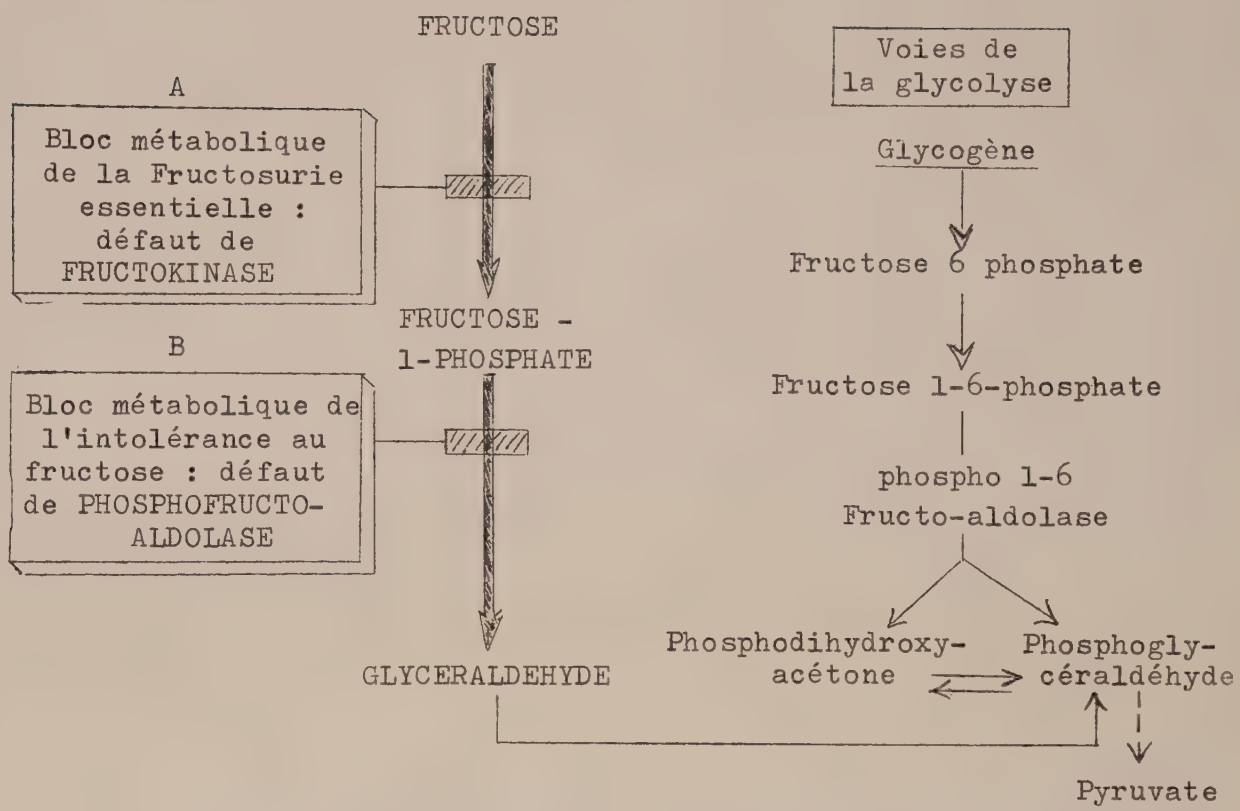


Schéma simplifié du métabolisme du fructose :

A. Lésion biochimique de la fructosurie essentielle

B. Lésion biochimique dans l'intolérance au fructose

d'après BROYER et BERGER (1969)

activités aldolasiques dans le foie normal ; aussi admettent-ils que les deux esters du fructose sont métabolisés non pas par deux, mais par un seul enzyme. Il y a pourtant une différence, que l'on pourrait expliquer par une adaptation enzymatique, ou par la survivance d'un état foetal. En effet, chez plusieurs prématurés, il a été possible de constater que l'aldolase hépatique était de deux à cinq fois plus active sur le fructose-diphosphate que sur le fructose-1-phosphate : réalisant ainsi les anomalies enzymatiques présentes dans l'intolérance héréditaire au fructose.

SACREZ utilisant la méthode spectrophotométrique trouve un déficit important de l'activité de l'aldolase hépatique, mais cette activité est également répartie vis-à-vis des deux esters phosphorés.

Quant à l'aldolase sérique, elle a été trouvée d'une activité abaissée de moitié chez les nourrissons étudiés par M. LELONG et par R. SACREZ, qui par ailleurs trouve également un déficit de l'activité aldolasique au niveau de la muqueuse intestinale chez un nourrisson.

Il existe des formes atténuées, voire infracliniques, de révélation tardive, dans d'authentiques intolérances héréditaires au fructose. Pour expliquer ces faits, on a invoqué des voies cataboliques accessoires ; c'est ainsi qu'au niveau du tissu musculaire, il existe un enzyme qui assure la transformation directe du fructose-1-phosphate en fructose-1-6-diphosphate, la 1-phosphofructokinase; Dans les tissus également une hexokinase catalyse la phosphorylation directe du fructose en fructose-6-phosphate en présence d'acide adénosine triphosphorique. Toutefois, en rai-

son de son affinité pour le glucose, cette voie accessoire de suppléance n'intervient que lorsque la concentration du fructose est quatre fois plus grande que celle du glucose.

Les risques de voir le fructose-1-phosphate s'accumuler dans l'organisme sont limités par son action inhibitrice vis-à-vis de la fructokinase : ce qui entrave sa formation et rend compte de l'élévation du taux de fructose libre dans le sang et dans les urines : fructosurie.

Le syndrome clinique de l'intolérance héréditaire au fructose est dominé par les manifestations de l'hypoglycémie. Il serait donc intéressant de mieux préciser la pathogénie de cette chute glycémique, qui à vrai dire reste discutée et même obscure, comme elle l'est dans la galactosémie. On ne peut donc s'exprimer que par des hypothèses :

la première idée venue à l'esprit est celle d'une hyperinsulinie ; mais tous les faits s'accordent à en nier l'existence. FROESCH pense plutôt qu'il s'agit d'un blocage hépatique de libération du glucose, étant donné les résultats de l'expérience suivante ; les cellules beta du pancréas normal ne répondent pas à la présence d'un excès de fructose par une augmentation de la sécrétion insulinique ; l'hypoglycémie peut être provoquée par l'administration de très faibles doses de fructose. Le sorbitol D entraîne la chute de la glycémie avant même que des quantités significatives de fructose aient gagné la circulation sanguine. Dans l'hypoglycémie provoquée par le fructose l'activité de type insulinique du sérum n'est ni modifiée ni abaissée, comme cela se produit dans l'hypoglycémie de jeûne. DUBOIS constate que le taux sérique d'insuline s'abaisse plutôt qu'il ne s'élève au cours de

l'hypoglycémie provoquée par le fructose. Cet auteur indique que le coefficient d'assimilation du glucose augmentant après l'administration d'insuline, diminue au contraire au cours de l'installation de l'hypoglycémie provoquée par le fructose.

L'hypothèse d'un blocage de la libération du glucose au niveau du foie aurait pour intérêt de rendre compte de la plus grande lenteur de la baisse du glucose dans le sang, vis-à-vis de cette baisse après injection intra-veineuse d'insuline. Le retour spontané à des taux normaux ne se fait que si les doses de fructose sont faibles. DUBOIS cité par R. CLEMENT, a constaté après l'administration de 35 grammes de fructose à une petite fille de sept ans pesant 17 kg 500, une baisse glycémique de 10mg°/₀ pendant six heures ; tout se passe comme si le glucagon qui chez les sujets normaux s'oppose à l'hypoglycémie insulinique en accélérant la glycogénolyse du foie, n'agissait nullement sur l'hypoglycémie provoquée par le fructose.

De récentes recherches ont fait appel aux isotopes radio-actifs pour suivre le sort du glucose marqué par 14 C à la suite de l'administration de fructose. Après prise de glucose sans fructose, la vitesse d'assimilation du glucose marqué diminue rapidement et régulièrement jusqu'à ce que la glycémie devienne constante ; immédiatement après l'injection de fructose, la diminution de l'activité spécifique cesse totalement pendant environ une heure au cours de laquelle s'institue l'"hypoglycémie, puis cette diminution de l'activité spécifique reprend dès que la glycémie est redevenue spontanément normale : en d'autres termes, lorsque se produit l'hypoglycémie provoquée par le fructose, la dilution du glucose marqué provenant du foie cesse, ce qui n'a

pas lieu au cours de l'hypoglycémie insulinique.

Le glucose radio-actif marqué par 14 C a été également utilisé dans l'étude in vitro de tissu hépatique de sujets atteints d'intolérance héréditaire au fructose ; le tissu a été incubé avec du fructose U-C 14 en présence de glucose ; l'oxydation du fructose marqué est de l'ordre de 4 à 6 % seulement de ce qu'elle serait avec un foie normal. L'incorporation de fructose marqué par 14 C dans du glycogène hépatique est également réduite à 1-6 % de la normale. Chez les sujets atteints d'intolérance héréditaire au fructose, par conséquent l'utilisation du fructose par le foie paraît presque complètement bloquée.

Il a été constaté des perturbations du métabolisme des substances hydrocarbonées secondaires à la rétention de fructose-1-phosphate : ce qui s'explique par des interactions enzymatiques. Les sujets atteints présentent souvent un taux très élevé de glucose-6-phosphatase, enzyme qui règle le débit glucosé du foie, dont l'activité augmente avec les besoins de l' organisme en glucose, diminue en cas de suralimentation, ou en présence d'un excès d'insuline. Par ailleurs l'absorption intestinale de glucose est troublée par la présence de fructose : SACREZ fait ingérer à son petit malade une surcharge en fructose suivie d'une dose de 3 g/kg de glucose et d'un sel sodique de l'acide para-aminohippurique, l'absorption de glucose est très compromise, la glycémie ne s'élève que très faiblement, sans reproduire la courbe de la prise buccale de glucose seul. Pourtant la traversée passive de la muqueuse intestinale reste normale, comme le prouve le passage de l'acide para-aminohippurique.

Il y a donc certainement diminution de la

libération du glucose par le foie, de son absorption intestinale, mais il y a en outre un blocage énergétique, trois éléments responsables de la faillite de la régulation glycémique. Dans les conditions normales, une certaine quantité de fructose est dégradée sur place, pour fournir l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate : or chez les sujets atteints d'intolérance héréditaire au fructose, les taux d'adénosine triphosphate sont très bas : 58 % de la normale dans le foie, 26 % dans l'intestin. On continue cependant à manquer d'une explication satisfaisante du rôle toxique du fructose-1-phosphate, de la production d'un éventuel métabolite intermédiaire nocif. Il y a, le fait est sûr, perte d'énergie, action inhibitrice vis-à-vis de la fructokinase, et d'autres enzymes glycolytiques, telle la phosphoglucomutase. Quant à la baisse importante et persistante du phosphore inorganique dans le sang, on peut l'expliquer par les besoins de sa combinaison sous forme de fructose-1-phosphate. Selon FROESCH, une dose de charge de fructose administrée à un nourrisson a besoin, pour sa phosphorylation, d'une quantité de phosphore dépassant celle présente dans les liquides extracellulaires.

Le syndrome clinique reflète les trois éléments principaux du syndrome biologique : hypoglycémie, hypophosphorémie, diminution d'apport calorique et de libération d'énergie intra cellulaire ; éléments qui rendent compte également, sans toujours bien les expliquer, des lésions anatomopathologiques constatées : ictère, cirrhose, voire acanthocytose (M. KAPLAN) albuminurie avec cylindrurie granuleuse, voire acidose hyperchlorémique et amino-aciduric, par tubulopathie proximale. Atteinte hépatique, atteinte rénale, traitées à temps, sont reversibles lors de la suppression de l'agent toxique du régime : le fructose.

b) Etude génétique.

La répartition familiale des cas d'intolérance au fructose est en accord avec l'hypothèse d'une transmission récessive autosomique. Il semble difficile de déceler les hétérozygotes : mais selon BEYREISS et collaborateurs, l'absorption du fructose et sa clearance totale seraient respectivement augmentée et diminuée chez les hétérozygotes. Mieux connue, l'intolérance héréditaire au fructose ne serait pas aussi rare qu'on pourrait le croire : FROESCH a relevé onze familles totalisant 33 malades atteints ; LELONG dit avoir décelé deux cas en une année, depuis que des publications l'ont alerté.

L'étude génétique d'une famille sur plusieurs générations, avec des cas de consanguinité dans les ascendants, permet de penser que la tare se transmet sur le mode récessif, autosomique ; - hypothèse qui cadre avec toutes les observations sauf une, puisque les malades appartiennent aux deux sexes, et puisque leurs parents sont toujours bien portants.

H. WOLF a rapporté le cas d'une famille où le père et le fils présentaient une intolérance héréditaire au fructose : ce qui incite à conclure à une transmission de type dominant. Mais c'est là une observation unique, et l'on peut toujours se demander s'il s'agit de pseudo-dominance, ou d'un génotype différent. On ne dispose d'aucun moyen de déceler la tare chez les hétérozygotes sains, ils ne présentent ni hypoglycémie, ni élévation du taux de fructose dans le sang après l'administration de ce sucre. On ne peut pas davantage utiliser les hématies, puisque même chez les hétérozygotes, elles ont une activité d'aldolase normale, et un métabolisme du fructose non perturbé.

Actuellement, on admet donc que l'intolérance au fructose est une maladie héréditaire et familiale, transmise par un gène récessif autosomique, se manifestant chez les homozygotes.

-:-

## V. DIAGNOSTIC

-:-

On pensera à une dysmétabolie congénitale, et à une intolérance héréditaire au fructose devant un nourrisson qui ne prend pas de poids, et n'offre pas un développement statural normal. La notion de troubles survenus au moment du sevrage peut avoir une signification décisive pour l'orientation du diagnostic. Le sevrage précoce, avec passage à l'alimentation lactée artificielle et sucrée, fera apparaître une anorexie avec vomissements, somnolence, hypotonie, arrêt de croissance. Si l'allaitement maternel est poursuivi, c'est vers six mois lors de l'adjonction d'aliments plus solides, que survient le rejet des aliments contenant du fructose, du sucre. Une distinction s'impose entre intolérance au fructose et intolérance au galactose ; la première ne se manifeste qu'au sevrage, la seconde donne des symptômes dès le début de l'allaitement, maternel ou artificiel. C'est donc l'arrêt de prise pondérale, associé à des vomissements, une anorexie, une hépatomégalie, des crises hypoglycémiques qui évoquera le diagnostic et en demandera la confirmation au laboratoire. Contrairement à la galactosémie, on ne trouve dans la fructosémie que de faibles quantités de sucre dans les urines, l'hypoglycémie peut demeurer totalement méconnue si le dosage ne porte pas sur le sang total. C'est l'épreuve

de charge en fructose qui constitue le test décisif du diagnostic :

Les auteurs ne s'accordent pas sur les doses de fructose à administrer dans l'épreuve, puisque l'on trouve des chiffres de un à deux grammes par kg de poids du corps, ou 25 à 50 grammes par mètre carré de surface corporelle. En pratique, on a pu constater que ces doses étaient trop élevées et risquaient de provoquer des accidents. Après une dose d'épreuve de 50 grammes par mètre carré, PRADER a vu survenir chez son premier malade un coma prolongé. M. LELONG a rapporté des cas de coma convulsif chez le nourrisson, jugulé d'ailleurs par une injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique. L'ingestion de deux grammes de fructose, soit huit grammes par mètre carré, a suffi à abaisser la glycémie à 0,12 g pour 1.000 ; par voie intra-veineuse, la dose de 3 grammes par mètre carré de la superficie corporelle chez le nourrisson, et 0,25 g/kg chez l'adulte, suffit pour provoquer une réponse nette sans risques d'accidents.

L'épreuve de charge de fructose a d'abord une traduction clinique : une heure après l'ingestion de fructose, surviennent des nausées, des vomissements, des sueurs avec pâleur, somnolence, et si la dose est calculée selon des barêmes trop élevés, on risque de voir apparaître des convulsions, un coma. Par voie intra-veineuse, les accidents de nausées et de vomissements sont moins fréquents, mais les autres manifestations, malaises hypoglycémiques, chute du taux sérique de phosphore inorganique, fructosémie, sont identiques à celles de la voie buccale.

L'hypoglycémie apparaît plus précocement et après des doses proportionnellement plus faibles de fructose chez l'enfant que chez l'adulte. Chez l'enfant, le maximum hypoglycémi-

que est atteint entre la 45° et la 60° minute, au plus 90 minutes, comme ce fut le cas chez un nourrisson de R. SACREZ. Chez l'adulte, l'hypoglycémie la plus basse est atteinte entre la 60° et la 90 ° minute.

Il faut savoir que la glycémie de base est déjà faible chez ces malades, mais qu'elle risque d'être masquée par la fructosémie, le chiffre total des sucres du sang apparaît bien normal ou même élevé, alors qu'en réalité la glycémie est de l'ordre de 0,10 g/litre ou moins : SACREZ parle de "traces". Le second élément de l'épreuve de charge réside dans l'élévation du taux de fructose dans le sang, mais elle est moins régulière que la chute glycémique et à elle seule elle ne peut être invoquée dans le diagnostic d'intolérance au fructose. Cependant les concentrations sanguines se situent souvent au-dessus de un gramme à un gramme 65 par litre.

Troisième élément du test, la chute du phosphore inorganique qui précède la chute du glucose et peut même constituer la seule réponse pathologique si la dose de charge administrée est trop faible. Il faut savoir qu'une baisse importante et prolongée du taux de phosphore sérique caractérise l'intolérance au fructose par insuffisance d'aldolase hépatique, alors que dans la fructosurie essentielle bénigne, par manque de fructokinase, le taux de phosphore sérique n'est pas modifié.

L'épreuve de charge au glucose, celle au galactose, ne sont pratiquement pas modifiées dans l'intolérance héréditaire au fructose. Parfois cependant on note une légère hypoglycémie, sans baisse de la kaliémie.

La fructosurie est la règle, mais peu importante, elle doit être systématiquement recherchée. L'albuminurie, l'hyper-amino-acidurie

sont constantes, mais transitoires.

Le test au glucagon et la surcharge en dihydroxy-acétone complèteront les épreuves dynamiques.

La confirmation du diagnostic sera demandée à un régime d'épreuve sans fructose : les troubles cliniques s'amélioreront rapidement. Et plus précocement un tel régime sera institué, moindres seront les éventuelles séquelles, hépatiques surtout, de l'affection. KAPLAN cite la disparition complète des lésions histologiques du foie chez un enfant traité depuis neuf mois.

-:-

## VI. TRAITEMENT

-:-

Le traitement réside, dès le diagnostic porté, et cela aussi précocement que possible, à supprimer de l'alimentation du nourrisson le fructose dont le métabolisme vicié provoquerait une accumulation désastreuse des métabolites dans l'organisme avec conséquences neurologiques, hépatiques, tubulo-rénales, susceptibles de devenir irréversibles, et parfois d'entrainer une évolution fatale. B. LEVIN a insisté sur les troubles de croissance physique et mentale qui représentent la rançon des cas non reconnus et non traités. A l'inverse, nous l'avons vu plus haut, M. KAPLAN a vu en neuf mois de traitement restrictif les lésions histologiques du foie se réparer totalement.

Il faut reconnaître que si pour pallier la déficience enzymatique, le seul remède à l'intolérance héréditaire au fructose est d'éviter le plus possible l'ingestion de ce sucre, la réalisation de l'exclusion totale est difficilement réalisable. Il semble bien en effet que le lait de femme comme le lait de vache contiennent de petites quantités de fructose. En pratique, on saura interdire totalement les fruits, le miel, le sucre de canne, le sucre de betterave, le lait sucré par conséquent, les sirops, les confitures, les biscuits et

les patisseries, le chocolat. Il faudra savoir exclure certaines farines de régime, et même certaines préparations pharmaceutiques. Les préparations de farine de caroube contiennent selon R. SACREZ du fructose ; quelques légumes, carottes, navets, artichauts, topinambours, crosnes, fournissent après hydrolyse du lévulose.

Le nourrisson sera donc alimenté par du lait non sucré, additionné de destrines-maltose, des farines édulcorées de la même façon ; on comblera le déficit en vitamine C par l'administration d'acide ascorbique.

Dans tous les cas d'intolérance héréditaire au fructose bien étudiés sur le plan enzymatique, il a été heureusement, constaté que l'absence d'aldolase est rarement totale ; plus souvent c'est une insuffisance enzymatique et les voies de suppléance étant mises en jeu, l'enfant va tolérer une certaine quantité de fructose. La suppression du sucre ne sera donc pas obligatoirement totale. Mais l'enfant n'en doit pas moins être tres etroitement surveillé, car des crises d'hypoglycémie sont toujours possibles, déclenchées soit par l'ingestion intempestive d'une dose plus considérable de fructose que celle tolérée par l'intolérance même partielle à ce sucre, soit par l'intervention de facteurs favorisants, atteinte hépatique ou atteinte intestinale.

-:-

## VII. CONCLUSIONS

-:-

I. Parmi les erreurs métaboliques innées et héréditaires, les intolérances aux sucres ont été parmi les premières connues. Mais il a fallu les progrès de la biochimie pour que les différents sucres puissent être isolés les uns des autres et leur métabolisme propre, individuellement étudié. Ainsi est-on, récemment, arrivé à isoler une intolérance héréditaire au fructose, provenant d'une insuffisance enzymatique concernant l'aldolase.

II. L'intolérance héréditaire au fructose se distingue par l'apparition de troubles, retard du développement statural et pondéral nausées et vomissements, accidents de type hypoglycémique, lors du sevrage, ou si l'allaitement est d'emblée artificiel. Il est de toute nécessité de déceler d'urgencele déficit enzymatique en cause, afin de supprimer de l'alimentation le fructose responsable.

III. La clinique oriente déjà le diagnostic qui sera confirmé par l'épreuve de charge en fructose, avec apparition de malaise de type hypoglycémique, le résultat des dosages ; l'épreuve de charge au glucose et au galactose normales.

IV. Les recherches enzymatiques récentes ont

permis de localiser le niveau du déficit et d'en préciser la nature : insuffisance ou absence d'aldolase hépatique, d'où accumulation nocive du sucre qui n'a pu subir un métabolisme normal.

V. Les recherches génétiques ont montré qu'il s'agissait bien d'une tare familiale, héréditaire, transmise par un gène récessif autosomique par les hétérozygotes et ne se manifestant que chez les homozygotes des deux sexes. On ne trouve pas de notion de consanguinité, et les parents des malades sont indemnes.

VI. Le seul traitement efficace est l'élimination rapide, aussi totale que possible, du fructose de l'alimentation. Non seulement on arrive ainsi à éviter les manifestations anatomocliniques du trouble métabolique, mais aussi à en prévenir les séquelles, et même à faire régresser des lésions, hépatiques par exemple, déjà constituées. On voit donc tout l'intérêt d'un dépistage précoce du trouble métabolique et de sa conséquence pratique immédiate : la suppression du fructose de l'alimentation.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Robert MALLET

# BIBLIOGRAPHIE

-:-

BEYREISS K., WILLGERODT H., THEILE H.
Untersuchungen bei heterozygoten Merkmalsträgern für Fructose Intoleranz.
Klin. Woch. 1968, 46, pp. 465-468.

BROYER M., BERGER R.
Intolérance au fructose.
Presse méd. 26 nov. 1969 77, p. 1877-1878.

CHAMBERS R.A., PRATT R.T.C.
Idiosyncrasy to the fructose.
Lancet 1956, II, p. 340-342.

CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., MOREL C., RIEU D., CASTEL J., DAIGREMONT J.
Hypoglycémie récurrente de l'enfant par intolérance au fructose.
Soc. Sc. Biol. Méd. Montpellier 17 fév.1967.

CLEMENT R.
Intolérance héréditaire au fructose.
Presse Méd. 13-20 juillet 1963, 71, p.1682-1684.

CLEMENT R.
Intolérance au fructose.
Presse Méd. 16 déc. 1967, 75, p. 2717-2718.

DORMANDY T.L., PORTER R.J.
Familial fructose and galactose intolerance.
Lancet 1961, I, pp. 1189-1194.

FOURNIER A., PAULI A., LEURIDAN M., COUSIN J. BARRY M.
Intolérance au fructose (A propos d'une observation).
Soc. Méd. Anatomoclin. Lille 21 fév.1968.

FROESCH E.R., WOLF H.P., BAITSCH H., PRADER A., LABHART A.
Hereditary fructose intolerance.
Am. Journ. Med. fév. 1963, 34, p.151-167.

GOROUBEN J.C., BEDU J., LE BALLE J.C., GRUMBACH R., YONGER J., WEILL J., KAPLAN M.
L'intolérance au saccharose.
Arch. Fr. Péd. mars 1963, 20, p. 253-283.

JEUNE M., PLANSON E., COTTE J., BONNEFOY S., NIVELON J.L., SKOSOWSKY J.
L'intolérance héréditaire au fructose.
Pédiatrie, 1961, 16, p. 605-626.

KAPLAN M., STRAUS P.
Cirrhose avec acanthocytose chez un nourrisson fructosémique.
Soc. Fr. Péd. 21 mars 1967.

LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH, COLIN J., GENTIL C.
Un cas d'intolérance congénitale au fructose
Soc. Méd. Strasbourg 28 oct. 1961
Questions obstétrico-pédiatriques.

LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., BOUQUIER J.
Cirrhose hépatique et tubulopathie par absence congénitale de l'aldolase hépatique. INtolérance héréditaire au fructose.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 janv. 1962, 113, p. 58-72.

LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., MERSIE Cl., TUPIN J., BOUQUIER J.
L'intolérance héréditaire au fructose.
Arch. Fr. Pédiatrie août-sept. 1962, 19, p. 841-866.

LEVIN B., OBERHOLZER V.G., SNODGRASS G., STIMMLER L., WILMERS M.J.
Three cases of fluctosermia, a congenital deviation of fructose metabolism.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, p. 220-230.

MAC CANN M.L.
Fructose and hypoglucosemia in children born of diabetic mothers.
New England Journ. Med., 1966, 275, p. 1-12.

MORRIS R.C., VEKI I., LOH D., EANES R.Z., MACTIN P.
Absence de l'activité de la fructose-1-phosphate aldolase rénale au cours de l'intolérance héréditaire au fructose.
Nature, 1967, 214, p. 920-932.

PFIMLIN A.
Contribution à l'étude de l'intolérance héréditaire au fructose.
Thèse de Strasbourg, 1964.

ROYER P., DESBUQUOIS B., LARDENNOIS R.
L'intolérance héréditaire au fructose.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 12 juin 1964, 115, p. 805-823.

SACREZ R., JUIF J.G., METAIS P., SOFATZIS J.
Un nouveau cas d'intolérance au fructose
Etude clinique et premiers résultats de l'étude enzymatique.
Soc. Fr. Péd. Strasbourg, 10 fév. 1962.

SACREZ R., JUIF J.G., METAIS P., SOFATZIS J., DOUROF N.
Un cas mortel d'intolérance héréditaire au fructose.
Pédiatrie, 1962, 17, p. 875-889.

SCHAPIRA F., NORDMANN Y., DREYFUS J.C.
La lésion biochimique de l'intolérance au fructose. Détection immunologique d'une aldolase modifiée.
Revue Fr. Etudes Clin. Biol. 1968, 13, p. 267-269.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

I . Introduction ..... 9

II . Historique ..... 13

III. Formes anatomocliniques ..... 19
a) Observations ..... 19
b) Synthèse ..... 24

IV . Physiopathologie ..... 35
a) Biochimie, étude enzymatique ..... 35
b) Etude génétique ..... 44

V . Diagnostic ..... 47

VI . Traitement ..... 51

VII. Conclusions ..... 53

Bibliographie ..... 55